

非甾体类雄激素受体拮抗剂的研究进展

王峰, 方浩*

山东大学药学院, 山东 济南 250000

摘要: 研究发现, 雄激素受体与前列腺癌的发生存在密切关系。雄激素拮抗疗法成为临床治疗早期前列腺癌的有效手段, 近 20 年来已有多个药物上市(如氟他胺、羟基氟他胺和比卡鲁胺等), 但这些经典的药物在治疗中易产生抗雄激素撤除综合症等问题, 因此其应用受到限制。目前, 新近研发的非甾体类雄激素受体拮抗剂(如 RD162、MDV3100 和 BMS-641988) 活性更强, 正在进行临床试验, 并有望解决过去雄激素受体拮抗剂存在的问题。查阅国内外相关文献, 对已上市药物、当前临床研究的药物以及近年发现的小分子雄激素受体抑制剂的研究进展进行综述。

关键词: 雄激素受体; 非甾体类雄激素受体拮抗剂; 前列腺癌

中图分类号: R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2012)02 - 0088 - 06

Research progress on non-steroidal androgen receptor antagonists

WANG Feng, FANG Hao

School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250000, China

Abstract: The study has found that androgen receptor is closely associated with development of prostate cancer, and now, androgen antagonist therapy has become an effective way of clinical treatment for early prostate cancer. A number of drugs were launched in the past two decades such as flutamide, hydroxyl-flutamide, and bicalutamide. However, these classic drugs were easy in the anti-androgen withdrawal syndrome which limited their application in clinical. At present, the newly-developed non-steroidal androgen receptor antagonists (such as RD162, MDV3100, and BMS-641988) show more potent activity and are tested in clinical trials, which could solve the above problems to some extents. This paper summarizes the progress on the launched drugs, the current clinical studied drugs and small-molecule androgen receptor antagonists based on relevant literatures.

Key words: androgen receptor; non-steroidal androgen receptor antagonists; prostate cancer

前列腺癌已成为威胁老年男性健康的重要疾病, 其发病率在西方国家较高且呈逐年上升的趋势, 而在过去发病率较低的亚洲国家, 近年来患病人数增长也在加快^[1-2]。临床治疗前列腺癌常用的方法有手术切除、放射治疗以及阻断雄激素的内分泌疗法等。雄激素与前列腺的生长以及前列腺癌的发生密切相关, 因此内分泌疗法已成为治疗前列腺癌的有效途径。该方法包括睾丸切除术、雌激素疗法、促性腺激素释放激素类似物疗法、促性腺激素释放激素拮抗剂疗法、雄激素拮抗疗法等, 其中雄激素拮抗疗法既可单独治疗早期前列腺癌也可配合手术进行辅助治疗, 是当前临床治疗前列腺癌的主要手段之一。而雄激素受体作为雄激素发挥生物学效应的靶点, 已成为生物医学领域研究的重要内容。针对

雄激素受体及其拮抗剂的相关研究为开发新型前列腺癌治疗药物提供了重要的数据支持。

1 雄激素受体结构

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 属于核受体超家族, 该超家族成员众多, 但在脊椎动物中只存在 5 种, 即黄体酮受体、雌激素受体、雄激素受体、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体^[3]。

AR 包含 918 个氨基酸残基, 由此组成 3 个重要的结构域, 分别是 DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD)、配体结合域 (ligand binding domain, LBD) 和氮端结合域 (N-terminal domain, NTD)。在 DBD 和 LBD 之间还存在一个核定位信号 (nuclear localization signal, NLS), 该区域位于 DNA 结合域和铰链区之间, 虽然结构较小但在 AR 与 DNA 结合

收稿日期: 2012-01-10

作者简介: 王峰 (1988—), 男, 硕士研究生, 研究方向是抗肿瘤药物。Tel: (0531)88382731 E-mail: wangfeng528530@163.com

*通讯作者 方浩 (1974—), 男, 教授, 研究方向是抗肿瘤药物。

的过程中起到至关重要的作用^[4]。DBD 位于 AR 的中部,在整个进化过程中属于最保守的区域,人类雄激素受体的 DBD 氨基酸序列与日本鳗鱼 (Japanese eel) 的相似度高达 87%^[5]。DBD 还包含两个锌指结构,其中第二个锌指结构能稳定 AR 与 DNA 的结合。

LBD 位于 AR 的碳端,是配体与 AR 结合的区域,决定配体与 AR 结合的特异性。配体与 LBD 结合后,AR 便处于一种激活状态。Matias 等^[6]报道了 LBD 与曲美特龙的复合物晶体结构,并发现 LBD 区域有 14 种突变结构,为今后研究 AR 与其配体的结合方式以及变异部分对其活性的影响奠定了基础。

NTD 控制 AR 的转录,此区域保守性差,结构也与其他甾体类受体不同。NTD 还存在一个 CAG 三核苷重复序列,该序列重复次数在 19~23 次,重复次数的多少通过影响 AR 的转录活性,进而影响蛋白质的合成和其他生物功能^[7]。

2 雄激素受体的功能及其与前列腺癌的关系

临床实验表明,给予前列腺癌病人外源性雄激素会导致患者的病情加重;但相反,若通过切除睾丸,降低患者体内雄激素水平则会使病情缓解,这表明雄激素对前列腺癌的发展有重要影响。根据受体学说,雄激素必须与 AR 结合后才能引起后续的生理和病理效应,这就为应用雄激素受体拮抗剂治疗前列腺癌奠定了理论基础^[8]。

正常情况下 AR 存在于细胞质中并与热休克蛋白 (Hsp90) 结合^[9]。当雄激素 (睾酮或二氢睾酮) 出现时,AR 将释放 Hsp90,同时其 LBD 区与雄激素结合,这一结合导致 LBD 区构象发生变化,并伴随着受体的磷酸化,从而激活 AR。激活后形成的 AR-雄激素复合物将进一步启动相关的基因转录,从而发挥后续的生物学效应。而 AR 与其拮抗剂结合后,虽然能引起 Hsp90 的释放并发生构象变化,但却没有出现后续的基因转录及相应的生物学效应。

有研究通过限制性酶解的方式,分析了 AR 与不同配体结合后出现的构象差异,结果证实,雄激素与 AR 结合后,会使 AR 在两种构象之间变化并达到一个平衡状态。这两种构象酶解的结果大不相同,第一种构象酶解后生成 3.5×10^4 的片段,该片段包含整个的 LBD 区和一部分铰链区;而第二种构象酶解后得到 2.9×10^4 的片段。AR 与其拮抗剂结合后仅导致 AR 发生一种构象改变,经限制性酶解得到 3.5×10^4 的片段。这表明,配体与 AR 结合后

能否引起 AR 出现第二种构象变化对受体激活及后续生物学效应至关重要^[10-11]。

体外实验证实,AR 拮抗剂能抑制前列腺细胞增殖,并促进其凋亡。早期前列腺癌患者在应用 AR 拮抗剂进行治疗后,前列腺特异抗原水平降低,整体表现为前列腺体积减小、症状有不同程度的减轻、患者生存时间延长等^[12]。

3 AR 拮抗剂

根据 AR 拮抗剂的化学结构,可将其分为甾体类 AR 拮抗剂和非甾体类 AR 拮抗剂。甾体类 AR 拮抗剂的代表药物有醋酸环丙孕酮,非甾体类雄激素受体拮抗剂种类较多,如氟他胺 (缓退瘤、福至尔)、比卡鲁胺 (康士得) 等。因为非甾体类药物抗雄激素的活性较好,不存在甾体类药物的激素样副作用,所以在临床上更为常用,故主要综述了已上市的、临床研究的以及近年新发现的非甾体类 AR 拮抗剂的研究进展^[13]。

3.1 已上市的非甾体类 AR 拮抗剂

目前,已经上市的 AR 拮抗剂有 4 种,均属于非甾体类的小分子 AR 拮抗剂。

3.1.1 氟他胺和羟基氟他胺 氟他胺 (flutamide, **1**) 是最早发现的非甾体类 AR 拮抗剂,由先灵葆雅公司合成,1989 年在美国上市。该药的代谢产物羟基氟他胺 (hydroxyflutamide, **2**) 也具有较强的拮抗雄激素活性,两者均已用于临床。其中氟他胺的 IC_{50} 值为 $3.49 \mu\text{mol/L}$ ^[14],在动物实验评价结果中明显强于甾体类 AR 拮抗剂醋酸环丙孕酮^[15]。对 17 例前列腺癌患者的临床研究结果显示,13 例患者前列腺特异性抗原值恢复至正常,其余 4 例也下降了 75% 以上;影像变化方面,B 超显示有 12 例患者前列腺癌结节减小或消失^[16]。使用氟他胺的患者中出现了男子乳房发育症、恶心、呕吐等不良反应。另外,氟他胺还有非常严重的肝毒性,患者在使用药物之前需要对肝脏功能进行检查。化合物 **1**~**2** 的结构见图 1。

3.1.2 尼鲁米特 尼鲁米特 (nilutamide, **3**) 由法国罗素·尤衷福公司研发,1987 年在法国上市。该药在结构上与氟他胺有一定相似性,目前常与其他药物联合应用。在 28 名激素难治性前列腺癌患者参与的临床实验中,18 名患者前列腺特异性抗原水平下降,其中 12 名患者下降超过 50%,8 名患者前列腺特异性抗原水平保持稳定^[17]。尼鲁米特的半衰期约 45 h,可每日给药一次,其代谢产物没有拮抗雄激素的活性。视力适应障碍出现在一些用药患者中,

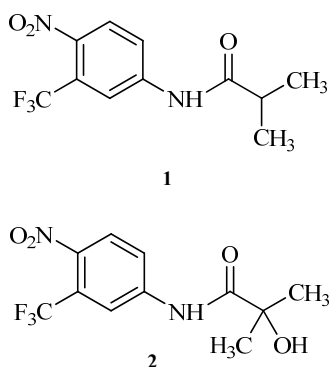


图 1 化合物 1 和 2 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1 and 2

当停药之后症状也紧随消失。在有性能力的用药患者中约有一半出现性欲减退和性能力下降的不良反^[18]。化合物 3 的结构见图 2。

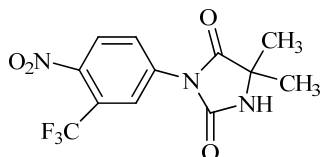


图 2 化合物 3 的结构

Fig. 2 Structure of compound 3

3.1.3 比卡鲁胺 比卡鲁胺 (bicalutamide, 4) 由阿斯利康公司研发, 1995 年在英国和美国上市。比卡鲁胺是一种外周选择性的 AR 拮抗剂, 半衰期长达 5~6 d。临床实验表明, 28 例前列腺癌患者经比卡鲁胺治疗后, 有 18 例患者的前列腺特异性抗原值下降显著, 由 (92.6±34.5) ng/mL, 下降 (32.6±11.4) ng/mL, 8 例患者排尿趋于正常^[19]。另外, 有研究表明, 比卡鲁胺没有特别严重的不良反应, 它的胃肠道耐受性较好, 有部分用药患者出现轻度的男子乳房发育症^[20]。化合物 4 的结构见图 3。

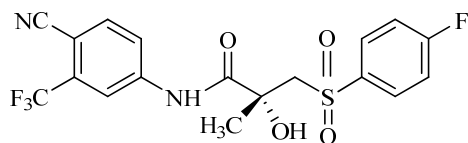


图 3 化合物 4 的结构

Fig. 3 Structure of compound 4

3.2 临床研究的非甾体类 AR 拮抗剂

氟他胺和比卡鲁胺等药物通过拮抗雄激素的方式治疗前列腺癌, 但长期服用易产生抗雄激素撤除综合症 (antiandrogen withdrawal syndrome, AWS)。AWS 是指患者长期使用某些 AR 拮抗剂后, 该拮抗

剂转化成为激动剂的现象, 结果导致病情更加严重的现象。据报道, 这种现象的产生可能是由于 AR 的某些部位出现了突变所致^[21], 如 T877A 和 W741C 突变可导致 AWS 的发生, 这种突变使病人无法继续使用传统的 AR 拮抗剂^[22-23]。部分前列腺癌患者初期应用拮抗雄激素疗法有效, 但若转变为晚期阉割难治性转移前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 时, 传统的 AR 拮抗剂就无法继续使用, 这可能是由于 AR 的过度表达引起的。

3.2.1 RD162 和 MDV3100 二芳基乙内酰胺衍生物 RD162 (5) 和 MDV3100 (6) 是近年来发现的新型的 AR 拮抗剂, 目前正在进行 II 期临床试验。研究发现, 这两个药物在 AR 过度表达的环境下仍具有抗雄激素的活性。MDV3100 的 IC₅₀ 值为 36 nmol/L, RD162 IC₅₀ 值为 50 nmol/L, 较比卡鲁胺提高 3~5 倍。RD162 和 MDV3100 均可有效抑制人前列腺癌细胞 VCaP 的 AR 基因扩增, 阻止其生长并促进凋亡, 而比卡鲁胺在同样条件下未表现出这样的性质。在阉割难治性的 LNCaP 细胞以及 W741C 突变的 AR 中, 比卡鲁胺会转变为激动剂促进细胞的生长, 而 RD162 和 MDV3100 可依然发挥拮抗作用^[24]。化合物 5、6 的结构见图 4。

3.2.2 氧杂二环酰亚胺类化合物 传统的雄激素阻断疗法对于转移性的前列腺癌收效甚微。施贵宝公司研发的氧杂二环酰亚胺类化合物 BMS-641988 (7) 是一种新的小分子强效 AR 拮抗剂。通过 MDA-MB-453、CWR-22rv1 和 LNCaP 三种肿瘤细胞系的实验表明, BMS-641988 对 AR 介导的反式

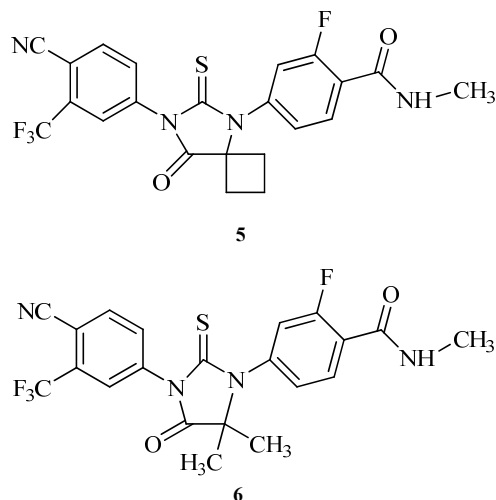


图 4 化合物 5 和 6 的结构

Fig. 4 Structures of compounds 5 and 6

激活的抑制作用远大于比卡鲁胺。如 BMS-641988 对 MDA-MB-453 肿瘤细胞的抑制结果(抑制剂结合常数 $K_i = 1.8 \text{ nmol/L}$) 较比卡鲁胺 ($K_i = 37 \text{ nmol/L}$) 好 20 倍。此外 BMS-641988 还能拮抗因 W741C 和 W741L 突变引起的 AWS 生物效应。在动物模型中, BMS-641988 的抗肿瘤效果也明显好于比卡鲁胺^[25]。在针对 61 名阉割难治性前列腺癌患者的临床 I 期试验中, 10 名患者前列腺特异性抗原浓度降低 30% 以上, 在持续治疗 8~32 周的 23 名患者中有 17 名患者病情保持稳定^[26]。化合物 7 的结构见图 5。

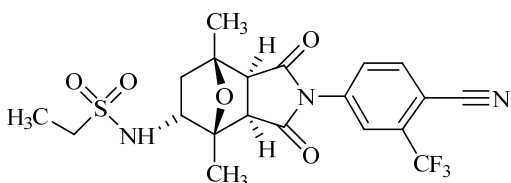


图 5 化合物 7 的结构

Fig. 5 Structure of compound 7

3.3 近年发现的小分子 AR 抑制剂

3.3.1 非洲刺李提取物

非洲刺李是一种生长在非洲大陆的植物, 很早前它的活性成分就被用于治疗各种疾病。从其茎中提取的两种新型化合物 atraric acid (8) 和正丁基苯磺胺 (*N*-butylbenzene-sulfonamide, 9) 发现有抗雄激素活性。细胞试验证实仅需 $10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 的化合物 8 就能抑制 90% 的 AR 介导的转录激活, 当其侧链延长时活性也相应增加^[27]。而 NBBS 的活性相对弱一些, 当浓度达到 $100 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 时才能抑制 90% 的 AR 介导的转录激活, $10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 只能抑制 50%, 浓度降低到 $1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 时就丧失了抑制活性。对化合物 9 一系列衍生物的研究发现, 丁基侧链缩短或者用其他基团取代苯基会导致其活性消失, 因此适当长度的侧链和苯基对于其抑制活性是至关重要的^[28]。化合物 8、9 的结构见图 6。

3.3.2 姜黄素及其类似物 姜黄素是从植物姜黄中提取而来, 具有抗炎、抗风湿、抗氧化等多种生物活性^[29]。2002 年, 有研究者发现姜黄素具有很强的抗前列腺癌功效, 其部分衍生物的活性强于羟基氟他胺。特别是化合物 10 活性最好, 可抑制野生型 AR 转染的 PC-3 细胞中 70% 的 AR 活性, 而在相同条件下羟基氟他胺仅抑制了 16%。构效关系研究表明甲氧基苯基结构、共轭的二酮结构和分子内的对称结构会影响其生物学活性^[30]。

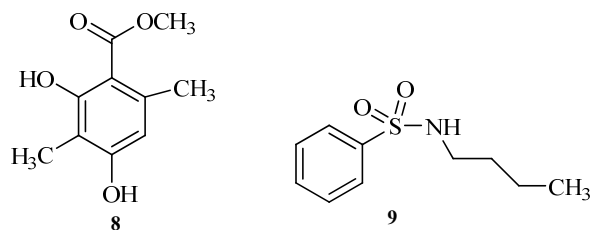


图 6 化合物 8 和 9 的结构

Fig. 6 Structures of compounds 8 and 9

Wu 课题组报道了姜黄素和 β -紫罗酮拼合的一系列新化合物, 其中化合物 11 的活性最好。该化合物在几种 AR 突变体 (T877A、WT、H874Y 和 W741C) 中均表现出强大的抑制二氢睾酮诱导的基因转录活性, 抑制 PCa2b 和 22Rv1 这两种肿瘤细胞的 IC_{50} 值在 $2.5 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 左右, 较比卡鲁胺和羟基氟他胺提高 20 倍以上^[31]。化合物 10、11 的结构见图 7。

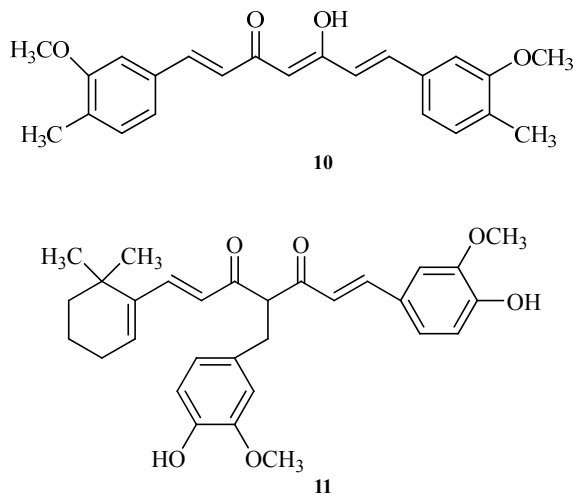


图 7 化合物 10 和 11 的结构

Fig. 7 Structures of compounds 10 and 11

3.3.3 芳基哌嗪衍生物 Kinoyama 等^[32]在合成芳基哌嗪衍生物的过程中发现一系列具有拮抗 AR 活性的小分子化合物。其中化合物 12 在体内及体外试验中均表现出强于比卡鲁胺的活性, 以该化合物为先导, 进一步发现了活性更高的芳基哌嗪衍生物 13, IC_{50} 值为 $0.11 \text{ }\mu\text{mol/L}$, 而在同样的实验条件下, 比卡鲁胺的 IC_{50} 是 $50 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 。使用化合物 13 对大鼠连续给药 15 d, 结果发现, 大鼠前列腺的质量明显减小, 而血清睾酮的浓度却没有明显变化。该化合物的 ED_{50} 值为 $2.2 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$, 然而, 在相同的实验条件下, 比卡鲁胺的 ED_{50} 为 $100 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$ 。化合

物 13 存在两个手性中心, 其构型对活性有一定影响^[33]。化合物 12、13 的结构见图 8。

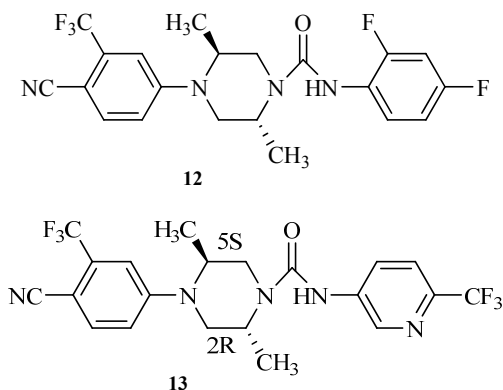


图 8 化合物 12 和 13 的结构

Fig. 8 Structures of compounds 12 and 13

3.3.4 碳硼烷及衍生物 通过对甾体化合物的深入研究发现, 碳硼烷取代的睾酮衍生物具有良好的抗前列腺癌细胞增殖活性。特别是针对前列腺癌 SC-3 细胞表现出与羟基氟他胺相当的抑制能力^[34]。然而, 这类化合物依然存在一些与氟他胺相似的缺点, 即在 LNCaP 细胞中可以作为激动剂促进细胞的生长。经过后续的结构改造和构效关系研究, 发现了以化合物 14 ($IC_{50}=0.38 \mu\text{mol/L}$) 和 15 ($IC_{50}=0.42 \mu\text{mol/L}$) 为代表的非甾体碳硼烷衍生物, 他们对 LNCaP 细胞有较强的抑制作用^[35]。化合物 14、15 的结构见图 9。

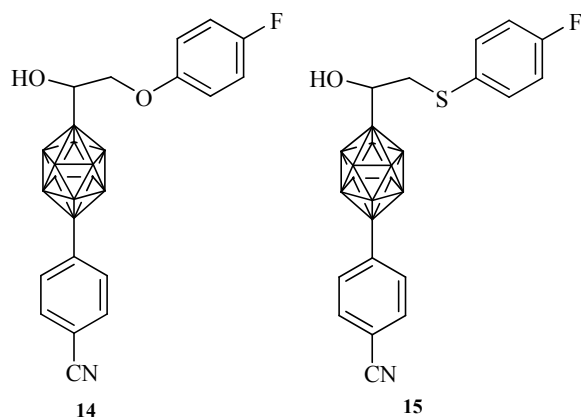


图 9 化合物 14 和 15 的结构

Fig. 9 Structures of compounds 14 and 15

4 小结

前列腺癌已成为严重威胁老年男性健康的重要疾病。尽管已上市的 AR 拮抗剂已用于早期前列腺癌的治疗, 但难以有效治愈晚期非激素依赖性前列

腺癌。长期使用传统 AR 拮抗剂可引起 AWS, 其原因主要是由于 AR 突变引起的, 因此研究新型的 AR 拮抗剂, 不仅需要进一步提高药物对受体的亲和力, 还应注意是否对 AR 突变体具有活性。目前研究中的新型 AR 拮抗剂较多, 有的已进入临床试验, 这将为今后针对前列腺癌的治疗和有关 AR 拮抗剂的评价提供重要的参考。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2009 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] Hsing A W, Tsao L, Devesa S S. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(1): 60-67.
- [3] Gao W Q, Bohl C E, Dalton J T. Chemistry and structural biology of androgen receptor [J]. *Chem Rev*, 2005, 105(9): 3352-3370.
- [4] Chang C S, Kokontis J, Liao S T. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors [J]. *Science*, 1988, 240(4850): 324-326.
- [5] Todo T, Ikeuchi T, Kobayashi T, *et al.* Fish androgen receptor: cDNA cloning, steroid activation of transcription in transfected mammalian cells, and tissue mRNA levels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 254(2): 378-383.
- [6] Matias P M, Donner P, Coelho R, *et al.* Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor. Implications for pathogenic gene mutations [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 26164-26171.
- [7] Gelmann E P. Molecular biology of the androgen receptor [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(13): 3001-3015.
- [8] Mostaghel E A, Page S T, Lin D W, *et al.* Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: Therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 5033-5041.
- [9] Pratt W B. Interaction of hsp90 with steroid receptors: Organizing some diverse observations and presenting the newest concepts [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1990, 74(1): C69-76.
- [10] Brinkmann A O, Blok L J, de Ruiter P E, *et al.* Mechanisms of androgen receptor activation and function [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, 69(1/6): 307-313.
- [11] Georget V, Terouanne B, Nicolas J C, *et al.* Mechanism of antiandrogen action: key role of hsp90 in conformational change and transcriptional activity of the androgen receptor [J]. *Biochemistry*, 2002, 41(39): 11824-11831.
- [12] 方习武. 雄激素受体及其亚型在前列腺癌进展中的实

- 验研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2004.
- [13] Wirth M P, Hakenberg O W, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2007, 51(2): 306-313.
- [14] 孙宏, 司朝宗, 甄世祺, 等. 环境化学物雄激素干扰活性检测方法的建立 [J]. *江苏预防医学*, 2011, 22(1): 1-4.
- [15] Poyet P, Labrie F. Comparison of the antiandrogenic/androgenic activities of flutamide, cyproterone acetate and megestrol acetate [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1985, 42(3): 283-288.
- [16] 张永康, 孙立安. 氟他胺治疗前列腺癌 [J]. *临床*, 1997, 4(2): 91-92.
- [17] Kassouf W, Tanguay S, Aprikian A G. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails [J]. *J Urol*, 2003, 169(5): 1742-1744.
- [18] Decensi A U, Boccardo F, Guarneri D, et al. Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project [J]. *J Urol*, 1991, 146(2): 377-381.
- [19] 华立新, 吴宏飞, 眭元庚, 等. 比卡鲁胺治疗激素抵抗性前列腺癌 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2005, 26(6): 383-385.
- [20] Soloway M S, Matzkin H. Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma [J]. *Cancer*, 1993, 71(3 Suppl): 1083-1088.
- [21] Taplin M E, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia group B study 9663 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14): 2673-2678.
- [22] Steketee K, Timmerman L, Angelique C J, et al. Broadened ligand responsiveness of androgen receptor mutants obtained by random amino acid substitution of H874 and mutation hot spot T877 in prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2002, 100(3): 309-317.
- [23] Hara T, Miyazaki J, Araki H, et al. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(1): 149-153.
- [24] Tran C, Ouk S, Clegg N J, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer [J]. *Science*, 2009, 324(5928): 787-790.
- [25] Attar R M, Jure-Kunkel M, Balog A, et al. Discovery of BMS-641988, a novel and potent inhibitor of androgen receptor signaling for the treatment of prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(16): 6522-6530.
- [26] Rathkopf D, Liu G, Carducci M A, et al. Phase I dose-escalation study of the novel antiandrogen BMS-641988 in patients with castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4): 880-887.
- [27] Schleich S, Papaioannou M, Baniahmad A, et al. Activity-guided isolation of an antiandrogenic compound of *Pygeum africanum* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(6): 547-551.
- [28] Papaioannou M, Schleich S, Roell D, et al. NBBS isolated from *Pygeum africanum* bark exhibits androgen antagonistic activity, inhibits AR nuclear translocation and prostate cancer cell growth [J]. *Invest New Drugs*, 2010, 28(6): 729-743.
- [29] Nurfina A N, Reksahadiprojo M S, Timmerman H, et al. Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their antiinflammatory activity [J]. *Eur J Med Chem*, 1997, 32(4): 321-328.
- [30] Ohtsu H, Xiao Z, Ishida J, et al. Antitumor agents. 217. curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(23): 5037-5042.
- [31] Zhou J M, Geng G Y, Shi Q W, et al. Design and synthesis of androgen receptor antagonists with bulky side chains for overcoming antiandrogen resistance [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(17): 5546-5550.
- [32] Kinoyama I, Taniguchi N, Yoden T, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of novel arylpiperazine derivatives as nonsteroidal androgen receptor antagonists [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2004, 52(11): 1330-1333.
- [33] Kinoyama I, Taniguchi N, Toyoshima A, et al. (+)-(2R,5S)-4-[4-cyano-3-(trifluoromethyl) phenyl]-2,5-dimethyl-N-[6-(trifluoromethyl) pyridin-3-yl] piperazine-1-carboxamide (YM580) as an orally potent and peripherally selective nonsteroidal androgen receptor antagonist [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(2): 716-726.
- [34] Fujii S, Hashimoto Y, Suzuki T, et al. A new class of androgen receptor antagonists bearing carborane in place of a steroidal skeleton [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(1): 227-230.
- [35] Goto T, Ohta K, Fujii S, et al. Design and synthesis of androgen receptor full antagonists bearing a p-carborane cage: promising ligands for anti-androgen withdrawal syndrome [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(13): 4917-4926.